



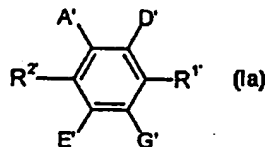
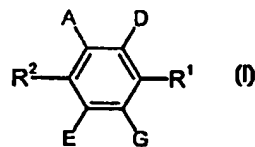
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification: A61K 31/00	A2	(11) International Publication Number: WO 00/45799 (43) International Publication Date: 10 August 2000 (10.08.2000)		
(21) International Application Number: PCT/EP00/00517 (22) International Filing Date: 24 January 2000 (24.01.2000) (30) Priority Data: 199 04 389.2 04 February 1999 (04.02.1999) DE (60) Parent Application or Grant BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [/]; O. STOLTEFUSS, Jürgen [/]; O. BRÄUNLICH, Gabriele [/]; O. HINZEN, Berthold [/]; O. KRÄMER, Thomas [/]; O. PERNERSTORFER, Josef [/]; O. STÜDEMANN, Thomas [/]; O. NIELSCH, Ulrich [/]; O. BECHEM, Martin [/]; O. LOHRMANN, Emanuel [/]; O. GERDES, Christoph [/]; O. SPERZEL, Michael [/]; O. LUSTIG, Klemens [/]; O. MAYR, Lorenz [/]; O. STOLTEFUSS, Jürgen [/]; O. BRÄUNLICH, Gabriele [/]; O. HINZEN, Berthold [/]; O. KRÄMER, Thomas [/]; O. PERNERSTORFER, Josef [/]; O. STÜDEMANN, Thomas [/]; O. NIELSCH, Ulrich [/]; O. BECHEM, Martin [/]; O. LOHRMANN, Emanuel [/]; O. GERDES, Christoph [/]; O. SPERZEL, Michael [/]; O. LUSTIG, Klemens [/]; O. MAYR, Lorenz [/]; O. BAYER AKTIENGESELLSCHAFT ; O.	Published			
(54) Title: USE OF SUBSTITUTED ISOXAZOL CARBOXYLIC ACIDS AND DERIVATIVES AND NOVEL SUBSTANCES (54) Titre: UTILISATION D'ACIDES ISOXAZOLCARBOXYLIQUES SUBSTITUES ET DE LEURS DERIVES, ET NOUVELLES SUBSTANCES				
(57) Abstract <p>The invention relates to the use of substituted isoxazol carboxylic acids and derivatives of general formula (I) in the treatment and prophylaxis of anaemia disorders. The invention also relates to novel substances of formula (Ia) and novel methods for the production thereof.</p> (57) Abrégé <p>L'invention concerne l'utilisation d'acides isoxazolcarboxyliques substitués et de leurs dérivés, de formule générale (I), pour le traitement et la prophylaxie d'anémies. Elle concerne également de nouvelles substances de formule générale (Ia) et de nouveaux procédés pour leur production.</p>				

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/45799 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. August 2000 (10.08.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00517 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. Januar 2000 (24.01.00) (30) Prioritätsdaten: 199 04 389.2 4. Februar 1999 (04.02.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESellschaft [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STOLTEFUSS, Jürgen [DE/DE]; Parkstrasse 20, D-42781 Haan (DE). BRÄUNLICH, Gabriele [DE/DE]; Claudiusweg 9, D-42115 Wuppertal (DE). HINZEN, Berthold [DE/DE]; Briller Strasse 142, D-42105 Wuppertal (DE). KRÄMER, Thomas [DE/DE]; Schneewitzchenweg 37, D-42111 Wuppertal (DE). PERNERSTORFER, Josef [DE/DE]; Alsenstrasse 19, D-42103 Wuppertal (DE). STÜDEMANN, Thomas [DE/DE]; Zum Meyershof 15, D-49196 Bad Laer (DE). NIELSCH, Ulrich [DE/DE]; Am Eckbusch 41/166, D-42113 Wuppertal (DE). BECHEM, Martin [DE/DE]; Hans-Böckler-Strasse 102, D-42111 Wuppertal (DE). LOHRMANN, Emanuel [DE/DE]; Pahlkestrasse 17, D-42115 Wuppertal (DE). GERDES, Christoph [DE/DE];		Christian-Heß-Strasse 81, D-51373 Leverkusen (DE). SPERZEL, Michael [DE/DE]; Normannenstrasse 31, D-42275 Wuppertal (DE). LUSTIG, Klemens [DE/DE]; Krummacherstrasse 179, D-42115 Wuppertal (DE). MAYR, Lorenz [DE/DE]; Sternstrasse 40, D-42799 Leichlingen (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESellschaft; D-51368 Leverkusen (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KB, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).
(54) Title: USE OF SUBSTITUTED ISOXAZOL CARBOXYLIC ACIDS AND DERIVATIVES AND NOVEL SUBSTANCES (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON SUBSTITUIERTEN ISOXAZOLCARBONSÄUREN UND DERIVATEN UND NEUE STOFFE (57) Abstract The invention relates to the use of substituted isoxazol carboxylic acids and derivatives of general formula (I) in the treatment and prophylaxis of anaemia disorders. The invention also relates to novel substances of formula (Ia) and novel methods for the production thereof. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten Isoxazolcarbonsäuren und Derivaten der allgemeinen Formel (I) zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen von Anämien, sowie neue Stoffe der allgemeinen Formel (Ia) und neue Verfahren zu ihrer Herstellung.		



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Description

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5

Verwendung von substituierten Isoxazolcarbonsäuren und Derivate und neue
Stoffe

10

5

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von substituierten Isoxazolcarbonsäuren und Derivaten zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Anämien, neue Isoxazolcarbonsäuren und Derivate sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

15

20

10

Erythropoetin (EPO) ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ungefähr 34 000 Da. Über 90 % der EPO-Synthese finden in der Niere statt, und das dort produzierte EPO wird ins Blut sezerniert. Die primäre physiologische Funktion von EPO ist die Regulation der Erythropoese im Knochenmark. Dort stimuliert EPO die Proliferation und Reifung der erythroiden Vorläuferzellen.

25

30

15

Die EPO-Spiegel im Blut sind normalerweise niedrig, sinkt aber der O_2 -Gehalt des Blutes ab, dann kommt es zu einem Anstieg der EPO-Synthese und dadurch auch zu einem Anstieg der EPO-Spiegel im Blut. Dies hat zur Folge, dass die Hämatopoese stimuliert wird und dass der Hämatokrit steigt. Hierdurch kommt es zu einer Steigerung der O_2 -Transportkapazität im Blut. Wenn die Erythrozytenzahl ausreicht, um genügend O_2 zu transportieren, dann fällt die EPO-Blutkonzentration wieder ab. Eine mangelnde Sauerstoffversorgung (Hypoxie) kann eine Reihe von Ursachen haben, z.B. starker Blutverlust, längerer Aufenthalt in großen Höhen, aber auch Niereninsuffizienz oder Knochenmarksuppression.

40

45

25

Es ist bekannt, dass rekombinantes humanes (rh) EPO die Erythropoese stimuliert und somit in der Therapie von schweren Anämien Anwendung gefunden hat. Weiterhin wird rh EPO zur Vermehrung der körpereigenen Blutzellen eingesetzt, um die Notwendigkeit von Fremdbluttransfusionen zu vermindern.

50

30

Jedoch sind starke Nebenwirkungen, die bei der Gabe von rh EPO auftreten, bekannt. Dazu gehören die Entstehung und Verstärkung des Bluthochdrucks, Verursachung

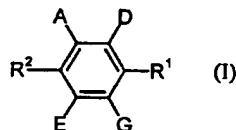
55

einer Encephalopathie-ähnlichen Symptomatik bis hin zu tonisch-klonischen Krämpfen und cerebralem oder myocardialem Infarkt durch Thrombosen.

Ferner ist rh EPO nicht oral verfügbar und muss daher i.p., i.v. oder subcutan appliziert werden, wodurch die Anwendung auf die Therapie schwerer Anämie begrenzt ist.

Aus der Publikation US 3948937 sind substituierte Isoxazole als Pflanzenwachstumsregulatoren bekannt. Außerdem sind substituierte Isoxazole in der Publikation WO 97/19039 beschrieben. Hier erfolgt die Synthese der Isoxazol-Derivate an der festen Phase zum Aufbau einer Substanzbibliothek. Nach Abspaltung erhält man Isoxazolphenyl-Carbonsäureamide.

Die vorliegende Erfindung betrifft nun die Verwendung von substituierten Isoxazol-carbonsäuren und Derivaten der allgemeinen Formel (I)

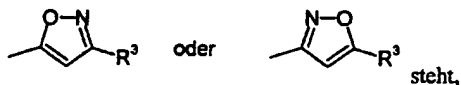


in welcher

A, D, E und G gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder für (C₁-C₆)-Alkyl oder für (C₁-C₆)-Alkoxy stehen,

R¹ für einen Rest der Formel



worin

5

10

5

15

20

10

25

30

35

20

40

45

25

50

55

R^3 (C_6 - C_{10})-Aryl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme ihrerseits gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, durch (C_1 - C_6)-Alkyl, (C_1 - C_6)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sind,

R^2 für Carboxyl oder für Reste der Formel $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{NR}^4\text{R}^5$ oder $-\text{CO}-\text{NH}-\text{R}^6$ steht,

worin

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1 - C_6)-Acyl, (C_1 - C_6)-Alkyl oder eine Gruppe der Formel $-\text{CO}-\text{NHR}^7$ bedeuten,

worin

R^7 Wasserstoff oder (C_1 - C_6)-Alkyl bedeutet,

R^6 (C_3 - C_6)-Cycloalkyl oder (C_1 - C_6)-Alkyl bedeutet,

und deren Isomerengemische und deren jeweilige Salze

als Arzneimittel, die sich somit zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, beispielsweise von Anämien, eignen.

Die Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereo-
isomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die
sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfin-
dung betrifft sowohl die Enantiomeren als auch die Diastereomeren und deren jewei-
lige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in
bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können
Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfon-
säuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Brom-
wasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfon-
säure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure,
Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder
Benzoessäure.

Als Salze können Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkali-
metallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder
Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen
Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain,
Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-
piperidin.

(C₆-C₁₀)-Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlen-
stoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

(C₁-C₆)-Alkyl bzw. (C₁-C₄)-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten
Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger
oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien ge-
nannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert. Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl. Besonders
bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlen-
stoffatomen.

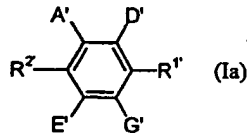
(C₁-C₆)-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

(C₃-C₈)-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

Ein 5- bis 6-gliedriger aromatischer Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht beispielsweise für Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl oder Imidazolyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Furyl und Thienyl.

Ein 5- bis 6-gliedriger aromatischer benzokondensierter Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N steht beispielsweise für Benzothiophen, Chinolin, Indol oder Benzofuran. Bevorzugt sind Benzothiophen und Chinolin.

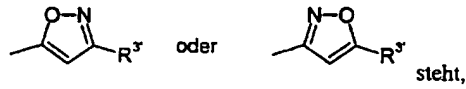
Die Erfindung betrifft außerdem neue Stoffe der allgemeinen Formel (Ia)



in welcher

- A', D', E' und G' gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder für (C₁-C₆)-Alkyl
oder für (C₁-C₆)-Alkoxy stehen,

R¹ für einen Rest der Formel



worin

R³ (C₆-C₁₀)-Aryl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme ihrerseits gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sind,

R² für Carboxyl oder für Reste der Formel -CH₂-NR⁴R⁵ oder -CO-NH-R⁶ steht,

worin

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder eine Gruppe der Formel -CO-NHR⁷ bedeuten,

worin

R⁷ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R⁶ (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

mit der Maßgabe, dass $R^{3'}$ nicht für unsubstituiertes Phenyl stehen darf, wenn $R^{2'}$ für Carboxyl steht,

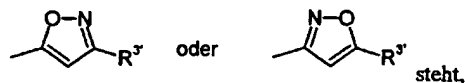
und deren Isomerengemische und jeweiligen Salze.

Bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),

in welcher

A' , D' , E' und G' gleich oder verschieden sind und
für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl stehen,

$R^{1'}$ für einen Rest der Formel



worin

$R^{3'}$ Phenyl, Furyl, Thienyl, Benzothiophen oder Pyridyl bedeutet, die
gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch
Halogen, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy
substituiert sind,

$R^{2'}$ für Carboxyl oder für Reste der Formel $-CH_2-NR^4R^5$ oder $-CO-NH-R^6$ steht,

worin

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, (C₁-C₄)-Acyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder eine Gruppe der Formel
-CO-NHR⁷ bedeutet,

worin

R⁷ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R⁶ Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

mit der Maßgabe, dass R³ nicht für unsubstituiertes Phenyl stehen darf, wenn R² für Carboxyl steht,

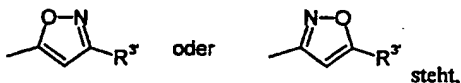
und deren Isomergemische und Salze.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),

in welcher

A', D', E' und G' für Wasserstoff stehen,

R¹ für einen Rest der Formel



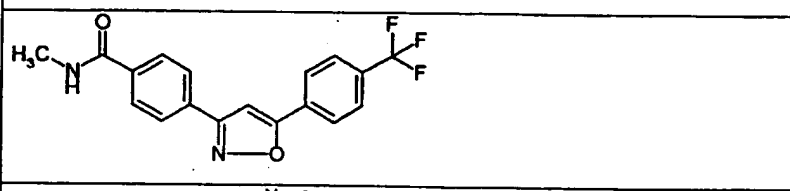
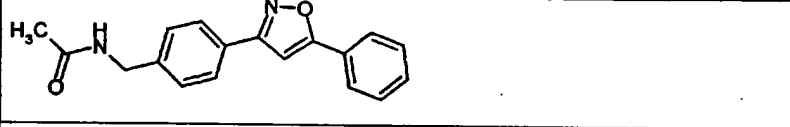
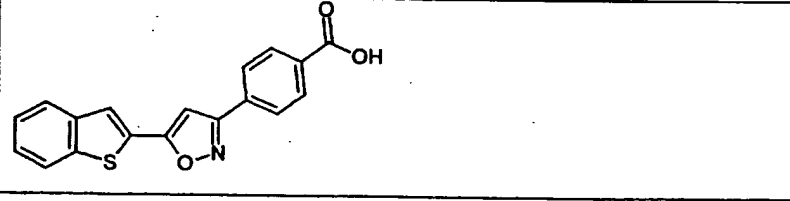
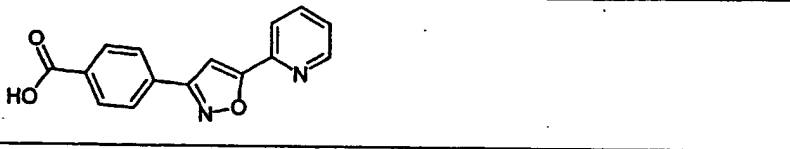
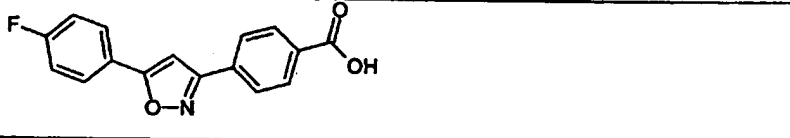
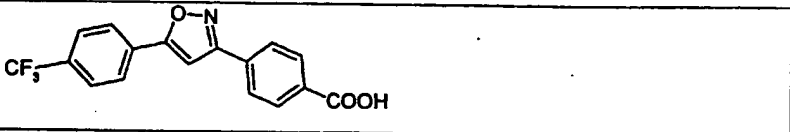
worin

R^{3a} Phenyl oder Benzothiophen bedeutet, die gegebenenfalls durch Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl substituiert sind,

mit der Maßgabe, dass R³ nicht für unsubstituiertes Phenyl stehen darf, wenn R² für Carboxyl steht,

und deren Isomerengemische und Salze.

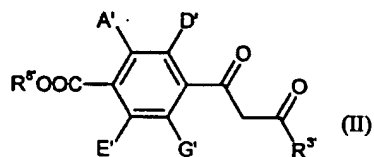
Ganz besonders bevorzugt sind die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen:

Struktur







und deren Isomerengemische und jeweiligen Salze.

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) gefunden, die dadurch gekennzeichnet sind, dass man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II),



in welcher

A', D', E', G' und R³ die oben angegebene Bedeutung haben

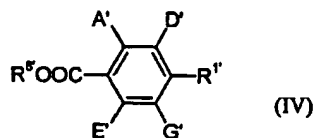
und

R² für einen (C₁-C₄)-Alkylrest steht,

mit Hydroxylamin der Formel (III)



in inerten Lösemitteln umgesetzt und die erhaltenen Ester der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

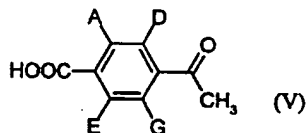
A', D', E', G', R' und R'' die oben angegebene Bedeutung haben,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) verseift, in welcher R² für Carboxyl steht,

und diese gegebenenfalls mit Ammoniak zu den entsprechenden primären Amiden oder der gegebenenfalls über aktivierte Zwischenstufen mit Aminen der Formel -NH₂-R⁶ zu Verbindungen mit R² = -CO-NHR⁶ umsetzt und die Amide gegebenenfalls nach bekannten Methoden, gegebenenfalls nach Reduktion acyliert, alkyliert oder mit Isocyanaten umsetzt,

oder

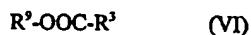
[B] die teilweise bekannten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) herstellt, in welcher R² = -CO-NH₂ bedeutet, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

A, D, E und G die oben angegebene Bedeutung haben,

an ein aminofunktionalisiertes Harz kuppelt und dann mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



5

in welcher

10

R^3 die oben angegebene Bedeutung hat

5

und

15

R^9 für einen (C_1-C_4) -Alkylrest steht,

20

10

an der Festphase umgesetzt und anschließend mit Hydroxylamin (H_2N-OH) umgesetzt,
die Verbindungen anschließend vom Harz abspaltet und gegebenenfalls die Isomeren trennt.

25

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

30

35

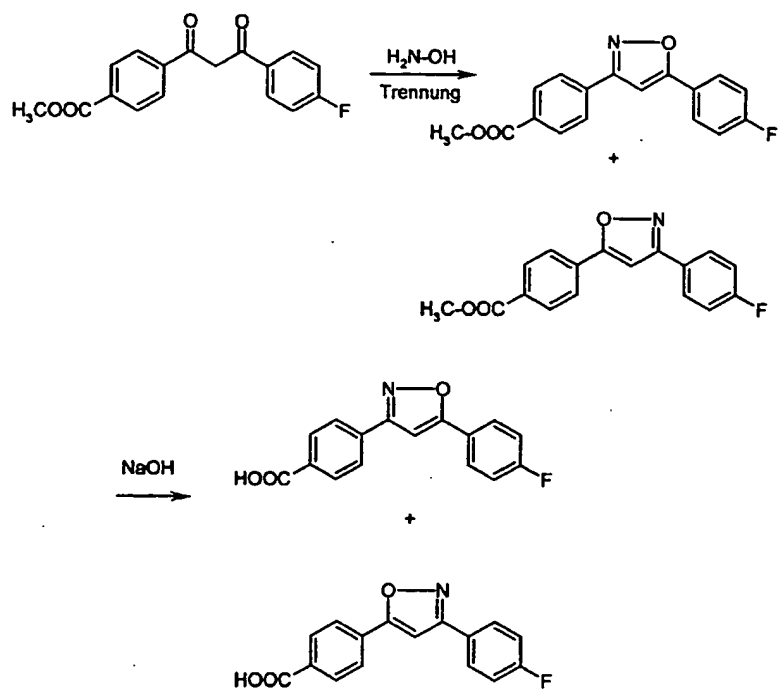
40

45

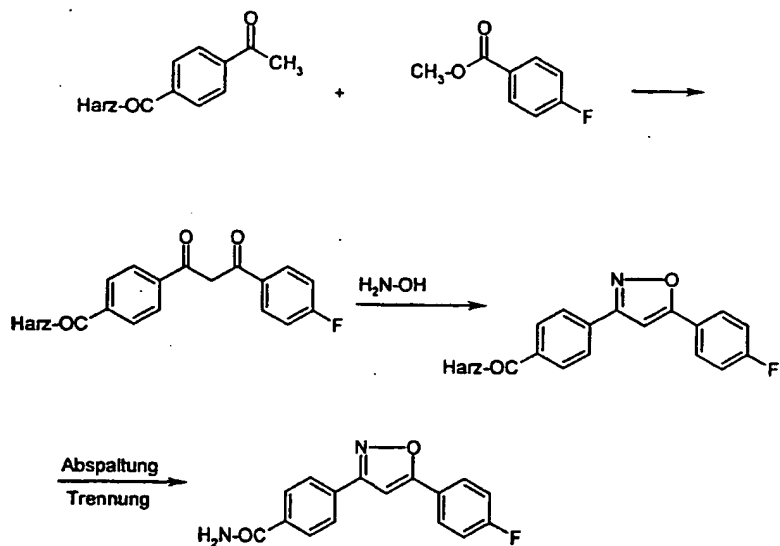
50

55

[A]



[B]



Als Lösemittel für [A] eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoff wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, Dimethylformamid, Acetonitril Tetrahydrofuran oder Alkohole wie Methanol, Ethanol, 2-Propanol oder DMSO. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt sind Ethanol und DMSO.

Als Basen für [A] eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören beispielsweise Alkalihydride und Erdalkalihydride wie Natriumhydrid und Calciumhydrid, Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-

tert.butylat Natriumhydrid oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium.

Als Lösemittel für [B] eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoff wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan oder Cyclohexan, Dimethylformamid, Acetonitril oder DMSO sowie Ether wie Diethylether oder THF oder Dioxan. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dichlormethan.

Die Reaktion nach [A] und [B] erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis zu Rückflusstemperatur, bevorzugt von 0°C bis Siedepunkt des benutzten Lösemittels..

Die Umsetzung nach [A] und [B] kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (V) und (VI) sind teilweise bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Reduktion kann im allgemeinen mit komplexen Hydriden wie Aluminiumhydriden oder Boranen oder Boran-Komplexen in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt werden. Bevorzugt ist der Boran/Tetrahydrofuran-Komplex.

5

Die Reduktion erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis zum jeweiligen Siedepunkt des Lösemittels, bevorzugt von -20°C bis +50°C.

10

5 Als Lösemittel eignen sich hierbei alle inerten organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

15

20

10 Als Lösemittel für die Alkylierung eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlor-
25 ethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol oder Essigester oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind
30 Dichlormethan, Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid.

25

30

35

20 Die Alkylierung wird in den oben aufgeführten Lösemitteln bei Temperaturen von 0°C bis +150°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur bis +100°C, bei Normaldruck durchgeführt.

40

25 Die Acylierung erfolgt im allgemeinen in Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen, vorzugsweise Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid, in einem Temperaturbereich von -30°C bis 50°C, bevorzugt von -10°C bis Raumtemperatur.

45

30 Die Umsetzung mit Isocyanaten erfolgt im allgemeinen in Ethern, Kohlenwasserstoffen oder Halogenkohlenwasserstoffen, vorzugsweise Tetrahydrofuran, Toluol, Essigester oder Methylenchlorid, in einem Temperaturbereich von -30°C bis 120°C, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20°C bis 80°C und Normaldruck.

50

55

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Als feste Phase werden die üblichen aminofunktionalisierten Polystyrole eingesetzt. Bevorzugt sind aminofunktionalisierte Polystyrol-Polyethylen Copolymere, die mit einer Polyethylenglycolkette modifiziert sind. Besonders bevorzugt sind sogenannte SAMSMA-Harze (Abkürzung für Standard-Amid-Harz) und RAM-Harze (Abkürzung für Rink-Amid-Harz). Beispiele für erfindungsgemäß verwendbare, aminofunktionalisierte Harze sind Tentagel SAM (S 30022) und Tentagel R RAM (R 28 023), beide von der Firma Rapp Polymere GmbH.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar [vgl. Erne, D. et al., Helv. Chim. Acta 62(1979), 994-1006; Hasegawa, E. et al. J. Org. Chem. 56 (1991), 1631-1635].

15 Die Verbindung der Formel (III) ist bekannt.

15

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind teilweise neu oder bekannt und können dann beispielsweise wie oben beschrieben hergestellt werden.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum und sind daher zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen geeignet.

25 Sie können bevorzugt in Arzneimitteln eingesetzt werden zur Behandlung und Prophylaxe von Anämien, wie beispielsweise bei Frühgeborenen-Anämie, Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz, Anämie nach einer Chemotherapie und der Anämie bei HIV-Patienten, somit auch zur Behandlung von schweren Anämien.

30 Auch bei völlig intakter endogener EPO-Produktion kann durch die Gabe der erfindungsgemäßen Verbindungen eine zusätzliche Stimulation der Erythropoese induziert werden, was insbesondere bei Eigenblutspendern ausgenutzt werden kann.

5

10

5

15

20

25

15

30

35

40

25

45

50

55

Für die Applikation der erfindungsmäßen und erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht. Vorzugsweise erfolgt die Applikation oral, transdermal oder parenteral. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation, worin ein weiterer Vorteil gegenüber der aus dem Stand der Technik bekannten Therapie von Anämien mit rh-EPO liegt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken insbesondere als Erythropoetin-Sensitizer.

Als Erythropoetin-Sensitizer werden Verbindungen bezeichnet, die in der Lage sind, die Wirkung des im Körper vorhandenen EPO so effizient zu beeinflussen, dass die Erythropoese gesteigert wird, insbesondere dass die Sauerstoffversorgung verbessert wird. Sie sind überraschenderweise oral wirksam, wodurch die therapeutische Anwendung unter Ausschluss oder Reduktion der bekannten Nebenwirkungen wesentlich verbessert und gleichzeitig vereinfacht wird.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit auch die Verwendung von EPO-Sensitizern zur Stimulation der Erythropoese, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Anämien, vorzugsweise schweren Anämien wie beispielsweise Frühgeborenen-Anämie, Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz, Anämie nach Chemotherapie oder auch Anämie bei HIV-Patienten. Daneben kommt auch die Gabe von EPO-Sensitizern bei völlig intakter endogener EPO-Produktion zur zusätzlichen Stimulation der Erythropoese in Betracht, was insbesondere bei Eigenblutspendern ausgenutzt werden kann.

Besonders bevorzugt ist die orale Applikation dieser sogenannten EPO-Sensitizer für die zuvor genannten Zwecke.

Somit ermöglichen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine effiziente Stimulation der Erythropoese und folglich eine Prophylaxe bzw. Therapie von Anämien, die noch vor dem Stadium eingreift, in welchem die herkömmlichen Behandlungsmethoden

mit EPO einsetzen. Denn die erfindungsgemäßen Verbindungen erlauben eine wirksame Beeinflussung des körpereigenen EPO, wodurch die direkte Gabe von EPO mit den damit verbundenen Nachteilen vermieden werden kann.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind also Arzneimittel und pharmazeutische Zusammensetzungen, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zur Stimulation der Erythropoese, insbesondere zu Zwecken der Prophylaxe und/oder Behandlung von Anämien, wie z.B. Frühgeborenenanämien, Anämien bei chronischer Niereninsuffizienz, Anämien nach einer Chemotherapie oder Anämien bei HIV-Patienten.

Testbeschreibung (in vitro)

Zellproliferation von humanen erythroiden Vorläuferzellen

20 ml Heparin-Blut wurden mit 20 ml PBS verdünnt und für 20 min (220xg) zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen, die Zellen wurden in 30 ml PBS resuspendiert und auf 17 ml Ficoll Paque ($d=1.077\text{g/ml}$, Pharmacia) in einem 50 ml Röhrchen pipettiert. Die Proben wurden für 20 min bei 800xg zentrifugiert. Die mononukleären Zellen an der Grenzschicht wurden in ein neues Zentrifugenröhrchen überführt, mit dem 3-fachen Volumen mit PBS verdünnt und für 5 min bei 300xg zentrifugiert. Die CD34-positiven Zellen aus dieser Zellfraktion wurden mittels eines kommerziellen Aufreinigungsverfahrens (CD34 Multisort Kit von Miltenyi) isoliert. D34-positive Zellen (6000-10000 Zellen/ml) wurden in Stammzellmedium (0.9% Methylzellulose, 30% Kälberserum, 1% Albumin (Rind), $100\mu\text{M}$ 2-Mercaptoethanol und 2 mM L-Glutamin) von StemCell Technologies Inc. resuspendiert. 10 mU/ml humanes Erythropoietin, 10 ng/ml humanes IL-3 und 0- $10\mu\text{M}$ Testsubstanz wurden zugesetzt. 500 μl /Vertiefung (24-Wellplatten) wurden für 14 Tage bei 37°C in 5% CO_2 , 95% Luft kultiviert.

Kulturen wurden mit 20 ml 0.9%w/v NaCl-Lösung verdünnt, für 15 min bei 600xg zentrifugiert und in 200 μl 0.9%w/v NaCl resuspendiert. Zur Bestimmung der Zahl

5

10

der erythroiden Zellen, wurden 50µl der Zellsuspension zu 10µl Benzidin-Färbelösung (20µg Benzidin in 500 µl DMSO, 30µl H₂O₂ und 60 µl konz. Essigsäure) pipettiert. Die Zahl der blauen Zellen wurde mikroskopisch ausgezählt.

Testbeschreibung Hämatokrit-Maus

15

- 5 · Normale Mäuse werden mit Testsubstanzen über mehrere Tage behandelt. Die Applikation erfolgt intraperitoneal, subkutan oder per os. Bevorzugte Lösungsmittel sind Solutol/DMSO/Sacharose/NaCl-Lösung oder Glycofurol.

20

10

25

Vom Tag 0 (vor der ersten Applikation) bis zu ca. 3 Tagen nach der letzten Applikation werden mehrfach ca. 70 µl Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus mit einer Hämatokritkapillare entnommen. Die Proben werden zentrifugiert und der Hämatokrit durch manuelle Ablesung bestimmt. Primärer Parameter ist der Hämatokritanstieg gegenüber dem Ausgangswert der behandelten Tiere im Vergleich zur Veränderung des Hämatokrit in der Placebo-Kontrolle (zweifach normierter Wert).

15

30

35

20

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

40

25

45

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

50

55

5

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös.

10

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,01 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

15

20

10

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

25

15

30

35

40

45

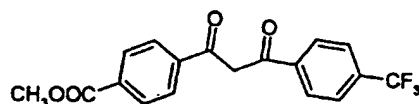
50

55

Ausgangsverbindungen

Beispiel I

1-(4-Methoxycarbonylphenyl)-3-(4-trifluormethylphenyl)-propandion-1,3

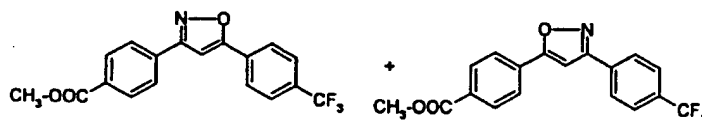


In eine Suspension von 2,13g (53,2 mmol) Natriumhydrid (60%) in 140 ml THF werden unter Argonatmosphäre 10,3g (53,2 mmol) Dimethylterephthalat gegeben.

Es wird 30 Minuten gerührt und dann tropfenweise mit einer Lösung von 10g (53,2 mmol) 4-Trifluormethylacetophenon in 30 ml THF versetzt, wobei die Temperatur durch leichte Kühlung unter 30 °C gehalten wird. Es wird 30 Min. nachgerührt, mit 700 mg 18-Krone-6 versetzt und dann 2 Std. zum Rückfluss erhitzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, unter Köhlen mit 10% Salzsäure tropfenweise leicht sauer gestellt und unter Zusatz eines Filtrierhilfsmittels abgesaugt und mit THF gewaschen. Es wird eingeeengt, mit Ethanol versetzt und wieder eingeeengt. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung weiter umgesetzt.

Beispiel II und III

Gemisch aus 3-(4-Methoxycarbonylphenyl)-5-(4-trifluormethylphenyl)-isoxazol und 5-(4-Methoxycarbonylphenyl)-3-(4-trifluormethylphenyl)-isoxazol



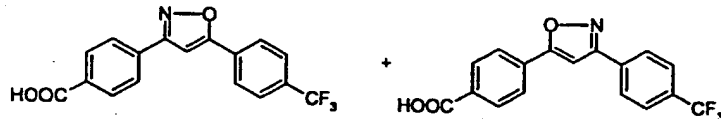
In eine Suspension von 1,05 g (30 mmol) der Ausgangsverbindung aus Beispiel I in 10 ml Ethanol werden 0,42 g (60 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 0,49 g

(60 mmol) Natriumacetat gegeben. Es wird 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt, abgekühlt und eingengt. Es wird in Essigester aufgenommen, mit Wasser, Natriumhydrogencarbonat-Lösung und wieder Wasser gewaschen, getrocknet und eingengt.

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1 und 2

Gemisch aus 3-(4-Methoxycarbonylphenyl)-5-(4-trifluormethylphenyl)-isoxazol und 5-(4-Hydroxycarbonylphenyl)-3-(4-trifluormethylphenyl)-isoxazol

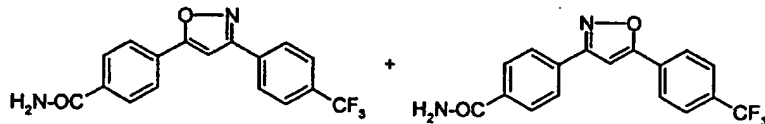


Die Ausgangsverbindungen aus Beispiel II und III werden in Dioxan mit 8 Äquivalenten 1 N Natronlauge bei Raumtemperatur verseift. Man erhält nach Ansäuern die freie Säure.

HPLC R_t: Methode 1 4,0 Minuten.

Beispiel 3 und 4

Gemisch aus 3-(4-Aminocarbonylphenyl)-5-(4-trifluormethylphenyl)-isoxazol und Gemisch mit 5-(4-Aminocarbonylphenyl)-3-(4-trifluormethylphenyl)-isoxazol



Tentagel SAM Harz (100 mg, Beladung 0.22 mmol/g) wird in Dimethylformamid (10 ml) suspendiert und mit Acetophenon-4-carbonsäure (144 mg, 0.88 mmol),

5

10

TBTU (o-Benzotriazol-1-yl)-N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborat) (282 mg, 0.88 mmol) und DIEA (Diisopropylethylamin) (16 mg, 0.12 mmol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Anschließend wird die flüssige Phase abgesaugt und das Harz mit Dimethylformamid, Methanol, Methylenchlorid und Diethylether (je zweimal 5 ml) gewaschen.

15

20

10

Für die Claisen-Kondensation wird das Harz (100 mg, 0.21 mmol) unter Argon in Dimethylacetamid (10 ml) suspendiert, mit 4-Trifluormethylbenzoesäuremethylester (710 mg, 3.78 mmol) versetzt und 10 min bei Raumtemperatur geschüttelt. Dann wird NaH (Disp. in Mineralöl, 60%ig, 96.6 mg, 2.52 mmol) zugegeben und die Mischung 1 h bei 90°C geschüttelt. Anschließend wird die flüssige Phase abgesaugt und das Harz mit Dimethylformamid, Methanol, Methylenchlorid und Diethylether (je zweimal 5 ml) gewaschen.

25

30

15

Für die Kondensation wird das Harz (100 mg, 0.2 mmol) in Dimethylacetamid suspendiert und mit 2 ml einer 1.5 M Lösung von Hydroxylamin-hydrochlorid in Dimethylacetamid und 0,3 ml Triethylamin versetzt. Die Mischung wird 48h bei 70°C gerührt. Anschließend wird die flüssige Phase abgesaugt und das Harz mit Dimethylformamid, Methanol, Methylenchlorid und Diethylether (je zweimal 5 ml) gewaschen.

35

20

40

25

Zur Abspaltung des Zwischenproduktes wird das Harz (100 mg) mit 2 ml einer 1:1-(v:v)-Mischung von Methylenchlorid und Trifluoressigsäure versetzt und 1h bei Raumtemperatur geschüttelt. Die flüssige Phase wird abgetrennt, die feste Phase mit Methylenchlorid nachgewaschen und die vereinigten flüssigen Phasen werden eingedampft. Das Produkt fällt als Regioisomerengemisch in einer Ausbeute von 5 mg an. HPLC: R_f 365 Minuten Methode 1

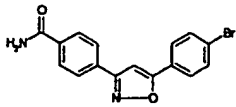
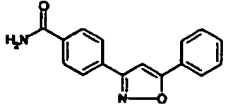
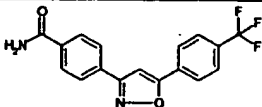
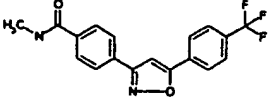
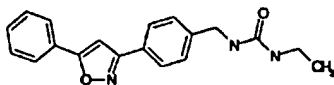
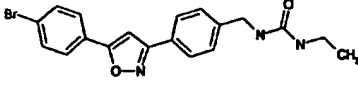
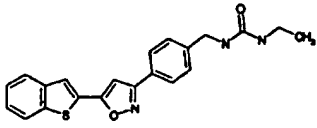
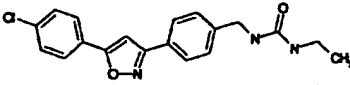
45

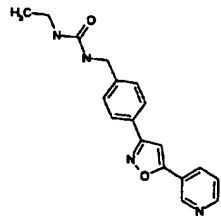
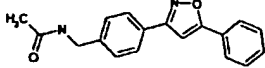
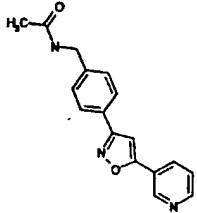
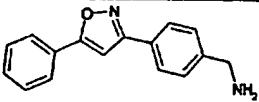
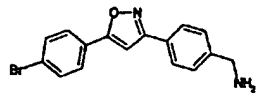
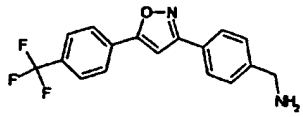
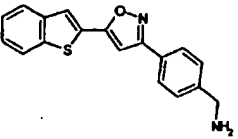
50

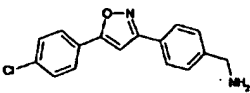
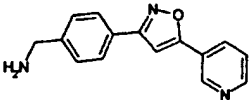
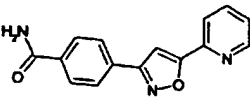
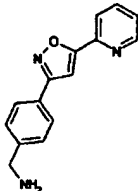
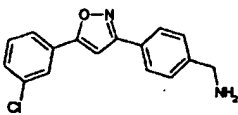
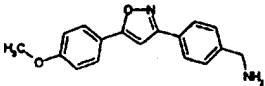
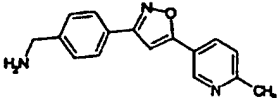
30

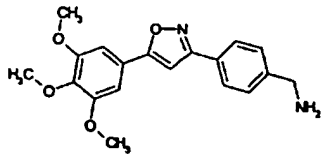
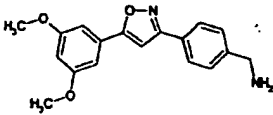
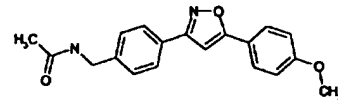
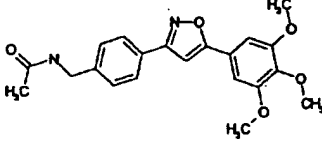
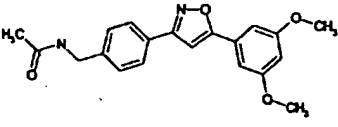
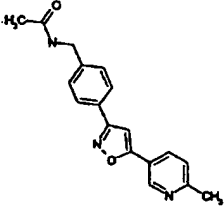
In Analogie zur Vorschrift der Beispiele 1 -4 werden die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen hergestellt, wobei die folgenden Strukturen, in denen eine -N-Funktion vorhanden ist, stets eine -NH-Funktion gemeint ist:

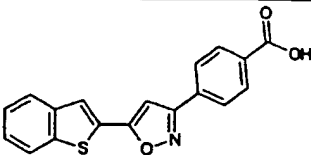
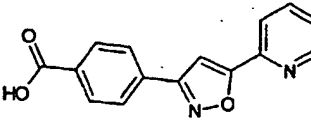
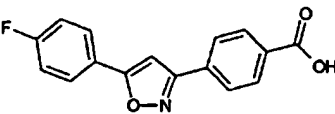
55

Bsp.-Nr.	Struktur	Molgewicht	HPLC/MS
5		343,18	3.62 min Methode 1
6		264,29	3.06 min Methode 1
7		332,28	3.65 min Methode 1
8		346,31	3.82 min Methode 1
9		321,38	MS: M+H, 2M+H found
10		400,28	MS: M+H found
11		377,47	MS: M+H found
12		355,83	MS: M+Na found

Bsp.-Nr.	Struktur	Molgewicht	HPLC/MS
13		322,37	MS: M+H found
14		292,34	MS: M+H 2M+H found
15		293,33	MS: M+H 2M+H found
16		250,30	
17		329,20	
18		318,30	
19		306,39	

Bsp.-Nr.	Struktur	Molgewicht	HPLC/MS
20		284,75	
21		251,29	
22		265,27	3.23 min Methode 2
23		251,29	2.80 min Methode 2
24		284,75	3.53 min Methode 2
25		280,33	3.36 min Methode 2
26		265,32	1.8 (breit) min Methode 2

Bsp.-Nr.	Struktur	Molgewicht	HPLC/MS
27		340,38	3.36 min Methode 2
28		310,36	3.53 min Methode 2
29		322,37	4.2 min Methode 2
30		382,42	4.09 min Methode 2
31		352,39	4.33 min Methode 2
32		307,36	2.69 min Methode 2

Bsp.-Nr.	Struktur	Molgewicht	IPLC/MS
33		321,36	4.92 min Methode 2
34		266,26	3.66 min Methode 2
35		283,26	4.68 min Methode 2
MS: ES+			
HPLC Methode 1: Eluent: aq. 0.05% TFA (A), 0.05% TFA in Acetonitril (B); LiChrosper 100 RP-18; Temp. 40°C; Fluß = 2.5 ml/min; Gradient: t=0 min: 90% A, 10% B; t=5 min: 10% A, 90% B; t=7 min: 10% A, 90% B; t=7.05 min: 90% A, 10% B; t=8 min: 90% A, 10% B.			
HPLC Methode 2: Eluent: aq. 0.05% TFA (A), 0.05% TFA in Acetonitril (B); Symmetry C18; Temp. 40°C; Gradient: t=0 min: 10% A, 90% B; Fluß: 0.5 ml/min; t=4 min: 90% A, 10% B; Fluß: 0.5 ml; t=6 min: 90% A, 10% B; Fluß: 0.5 ml/min; t=6.1 min: 10% A, 90% B; Fluß: 1.0 ml/min; t=7.5 min: 10% A, 90% B, Fluß: 0.5 ml/min.			

Claims

5

10

15

20

25

30

35

40

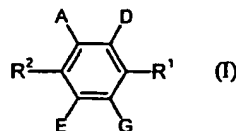
45

50

55

Patentansprüche

1. Arzneimittel, enthaltend substituierte Isoxazolcarbonsäuren und Derivate der allgemeinen Formel (I)

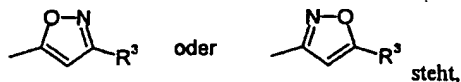


in welcher

A, D, E und G gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder für (C₁-C₆)-Alkyl oder für (C₁-C₆)-Alkoxy stehen,

R¹ für einen Rest der Formel



worin

R³ (C₆-C₁₀)-Aryl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme ihrerseits gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sind,

R² für Carboxyl oder für Reste der Formel -CO-NH₂, -CH₂-NR⁴R⁵ oder -CO-NH-R⁶ steht,

worin

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und
Wasserstoff, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder eine Gruppe der Formel
-CO-NHR⁷ bedeuten,

worin

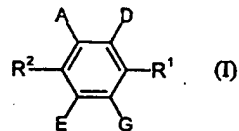
R⁷ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R⁶ (C₁-C₆)-Cycloalkyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

und deren Isomerengemische und jeweiligen Salze

sowie übliche Hilfs- und Trägerstoffe.

2. Verwendung von substituierten Isoxazolcarbonsäuren und Derivaten der
allgemeinen Formel (I)

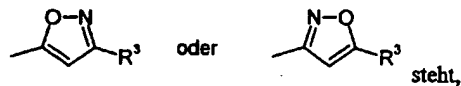


in welcher

A, D, E und G gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder für (C₁-C₆)-
Alkyl oder für (C₁-C₆)-Alkoxy stehen,

R¹ für einen Rest der Formel



steht,

5

worin

10

R^3 (C₆-C₁₀)-Aryl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme ihrerseits gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sind,

5

15

20

10

R^2 für Carboxyl oder für Reste der Formel -CO-NH₂, -CH₂-NR⁴R⁵ oder -CO-NH-R⁶ steht,

worin

25

15

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder eine Gruppe der Formel -CO-NHR⁷ bedeuten,

30

worin

35

20

R^7 Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

R^6 (C₁-C₆)-Cycloalkyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

40

25

und deren Isomerengemischen und jeweiligen Salzen

45

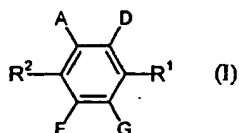
zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Anämien.

50

30

3. Substituierte Isoxazolcarbonsäuren und Derivate der allgemeinen Formel (I)

55

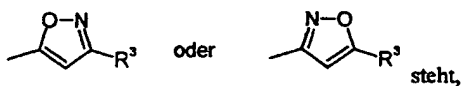


in welcher

A, D, E und G gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder für (C₁-C₆)-Alkyl oder für (C₁-C₆)-Alkoxy stehen,

R¹ für einen Rest der Formel



worin

R³ (C₆-C₁₀)-Aryl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme ihrerseits gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sind,

R² für Carboxyl oder für Reste der Formel -CO-NH₂, -CH₂-NR⁴R⁵ oder -CO-NH-R⁶ steht,

worin

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder eine Gruppe der Formel -CO-NHR⁷ bedeuten,

worin

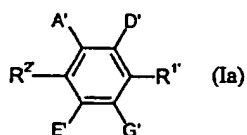
R^7 Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

R^6 (C_3-C_6) -Cycloalkyl oder (C_1-C_6) -Alkyl bedeutet,

und deren Isomerengemische und jeweiligen Salze

zur Prophylaxe und/oder Bekämpfung von Erkrankungen.

4. Substituierte Isoxazolcarbonsäuren und Derivate der allgemeinen Formel (Ia)

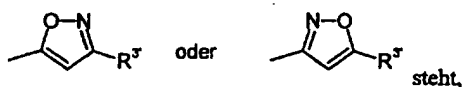


in welcher

A' , D' , E' und G' gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy oder für (C_1-C_6) -Alkyl oder für (C_1-C_6) -Alkoxy stehen,

$R^{1'}$ für einen Rest der Formel



worin

R^3 (C_6-C_{10}) -Aryl oder einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen

aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme ihrerseits gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sind,

R^{2'} für Carboxyl oder für Reste der Formel -CH₂-NR^{4'}R^{5'} oder -CO-NH-R^{6'} steht,

worin

R^{4'} und R^{5'} gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, (C₁-C₆)-Acyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder eine Gruppe der Formel -CO-NHR^{7'} bedeuten,

worin

R^{7'} Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R^{6'} (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

mit der Maßgabe, dass R^{3'} nicht für unsubstituiertes Phenyl stehen darf, wenn R^{2'} für Carboxyl steht,

und deren Isomerengemische und jeweiligen Salze.

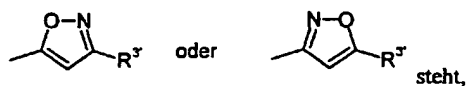
5. Substituierte Isoxazolcarbonsäuren und Derivate der allgemeinen Formel (Ia) gemäß Anspruch 4,

in welcher

A', D', E' und G' gleich oder verschieden sind und

für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom oder Trifluormethyl stehen,

$R^{1'}$ für einen Rest der Formel



worin

R^3 Phenyl, Furyl, Benzothiophen, Thienyl oder Pyridyl bedeutet, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Methyl, Methoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sind,

R^2 für Carboxyl oder für Reste der Formel $-CH_2-NR^4R^5$ oder $-CO-NH-R^6$ steht,

worin

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, (C_1-C_4) -Acyl, (C_1-C_4) -Alkyl oder eine Gruppe der Formel $-CO-NHR^7$ bedeutet,

worin

R^7 Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

R^6 Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeutet,

mit der Maßgabe, dass R^3 nicht für unsubstituiertes Phenyl stehen darf, wenn R^2 für Carboxyl steht,

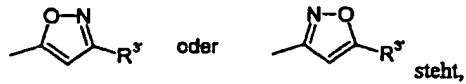
und deren Isomerengemische und jeweiligen Salze.

6. Substituierte Isoxazolcarbonsäuren und Derivate der allgemeinen Formel (1a) gemäß Anspruch 4,

in welcher

A', D', E' und G' für Wasserstoff stehen,

R^{1'} für einen Rest der Formel



worin

R^{3'} Phenyl oder Benzothiophen bedeutet, die gegebenenfalls durch Halogen, Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl substituiert sind,

mit der Maßgabe, dass R^{2'} nicht für unsubstituiertes Phenyl stehen darf, wenn R^{2'} für Carboxyl steht,

und deren Isomerengemische und jeweiligen Salze.

7. Substituierte Isoxazolcarbonsäuren und Derivate gemäß Anspruch 4 mit folgenden Strukturen:

5

10

15

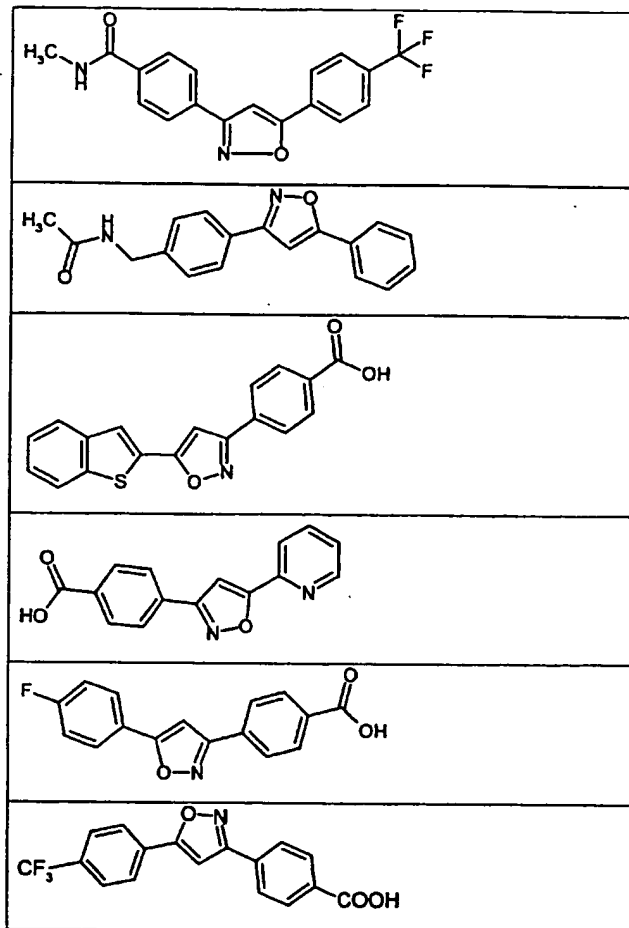
20

25

30

35

40



und deren Isomerengemische und jeweiligen Salze.

45

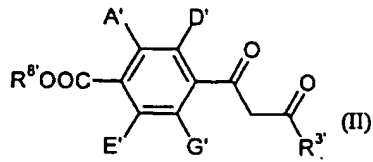
5

8. Verfahren zur Herstellung von substituierten Isoxazolcarbonsäuren und Derivaten gemäß Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man

50

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II),

55



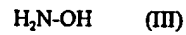
in welcher

A', D', E', G' und R^{3'} die oben angegebene Bedeutung haben

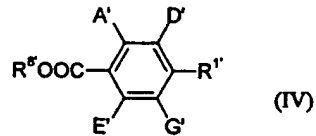
und

R^{8'} für einen (C₁-C₄)-Alkylrest steht,

mit Hydroxylamin der Formel (III)



in inerten Lösemitteln umgesetzt und die erhaltenen Ester der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

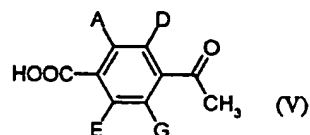
A', D', E', G', R^{1'} und R^{8'} die oben angegebene Bedeutung haben,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) verseift,

und diese Carboxylverbindungen gegebenenfalls mit Ammoniak zu den entsprechenden primären Amiden oder aber gegebenenfalls über aktivierte Zwischenstufen mit Aminen der Formel $\text{-NH}_2\text{-R}^6$ zu Verbindungen mit $\text{R}^7 = \text{-CO-NHR}^6$ umsetzt und die Amide gegebenenfalls nach bekannten Methoden, gegebenenfalls nach Reduktion acyliert, alkyliert oder mit Isocyanaten umsetzt,

oder

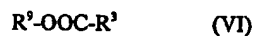
[B] die teilweise bekannten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) herstellt, in welcher $\text{R}^2 = \text{-CO-NH}_2$ bedeutet, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

A, D, E und G die oben angegebene Bedeutung haben,

an ein aminofunktionalisiertes Harz kuppelt und dann mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

R^3 die oben angegebene Bedeutung hat

und

5

R⁹ für einen (C₁-C₄)-Alkylrest steht,

10

5

an der Festphase umgesetzt und anschließend mit Hydroxylamin (H₂N-OH) umgesetzt, die Verbindungen anschließend vom Harz abspaltet und die Isomeren gegebenenfalls trennt.

15

9. Arzneimittel gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Frühgeborenen-Anämie, Anämie bei chronischer Niereninsuffizienz, Anämie nach einer Chemotherapie und der Anämie bei HIV-Patienten.

20

10

10. Verwendung von Erythropoetin-Sensitizern zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Anämien.

25

15

11. Verwendung von Erythropoetin-Sensitizern zur Herstellung von Arzneimitteln oder pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Stimulation der Erythropoese von Eigenblutspendern.

30

20

12. Verwendung nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Erythropoetin-Sensitizer peroral appliziert werden.

35

40

45

50

55